

(9) 日本国特許庁 (JP)

(11) 特許出願公開

(12) 公開特許公報 (A)

昭63-99048

(5) Int.Cl.

C 07 C 143/78
C 07 D 213/71
295/18

識別記号

府内整理番号

(4) 公開 昭和63年(1988)4月30日

7188-4H
6971-4C

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全41頁)

(6) 発明の名称 アリールスルホンアミド型の化合物

(7) 特願 昭62-247738

(8) 出願 昭57(1982)6月16日

(9) 特願 昭57-103672の分割

(10) 優先権主張 (11) 1981年6月16日 (12) フランス(FR) (13) 81 11858

(14) 発明者 パトリック・ショアイ フランス国、75016・パリ、クール・ジャスミン、7

(15) 発明者 ピエール・ロジエ フランス国、78423・モンチニー・レ・ブルトヌー、リュ・ポール・ヴァレリー、6

(16) 出願人 デ・エル・オ・ペ・イ・セ(ソシエテ・シビル) フランス国、75008・パリ、アブニユ・マティニヨン、10

(17) 代理人 弁理士 川口 義雄 外1名
最終頁に続く

明細書

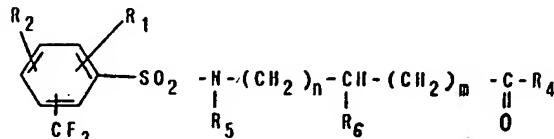
表わし、

1. 発明の名称

アリールスルホンアミド型の化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 次式



R₁ および R₂ は同一かまたは異なり、水素、ハロゲン、-NO₂、-NH₂、-CF₃、1~6個の炭素原子を有するアルキル、または1~6個の炭素原子を有するアルコキシを表わし、n+m+1は3~11であり、

R₅ 及び R₆ は同一かまたは異なり、水素原子、1乃至6個の炭素原子を有するアルキル基、または7乃至9個の炭素原子を有するアラルキル基を

R₄ はヒドロキシ基、基 OR₇ (式中、R₇ は1乃至6個の炭素原子を有するアルキル基である)、または基 N-R₈ (式中、R₈ 及び R₉ は同一で R₉

あるかまたは異なり、水素原子、1乃至6個、好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、或いは R₈ と R₉ とが窒素と共に一緒にになって5又は6員の窒素含有複素環基、特にピベリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ピロール又はピロリン基を表わす] に相当する化合物。

(2) R₁ および R₂ が同一かまたは異なり、水素、ハロゲン、NO₂、NH₂、1~4個の炭素原子を有するアルキル、または1~4個の炭素原子を有するアルコキシを表わし、n+m+1が3、5または10であり、R₅ および R₆ が各々、水素、

1～4個の炭素原子を有するアルキル、または7～9個の炭素原子を有するアラルキルであり、R₄ がヒドロキシまたはOR₇ (R₇ は1～4個の炭素原子を有するアルキル) を表わすことを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

④ R₁ およびR₂ が同一かまたは異なり、ハロゲン、-NO₂、-NH₂、-CF₃、1～6個の炭素原子を有するアルキル、または1～6個の炭素原子を有するアルコキシを表わすことを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

⑤ R₅ 又はR₆ の一つが水素であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

⑥ R₅ が水素であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

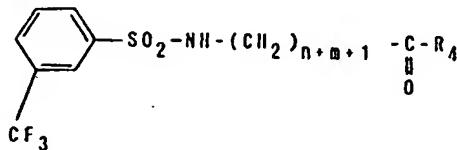
⑦ R₁ およびR₆ が水素であることを特徴とする特許請求の範囲第5項に記載の化合物。

⑧ R₁ およびR₂ が水素であることを特徴とす

る特許請求の範囲第5項に記載の化合物。

⑨ R₁ 、R₂ およびR₆ が水素であることを特徴とする特許請求の範囲第5項に記載の化合物。

(9) 式



[式中、n+m+1は3～11の整数であり、R₄はヒドロキシまたは1～6個の炭素原子を有するアルコキシである]に相当することを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

⑩ n+m+1が3、5または10であることを特徴とする特許請求の範囲第9項に記載の化合物。

⑪ n+m+1が3であり、R₄ がヒドロキシであることを特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は脂質調節作用を有し、アリールスルホニアミド型の基本構造を持つ化合物又はこれら化合物の生理学的に許容され得る塩を有効成分として含む新規の薬剤に係る。

以後「薬剤 (medicaments)」なる用語は、以下で規定されている如き化合物の少なくとも一種類を、薬剤として許容され得る媒質 (ベヒクル)と共に含むあらゆる種類の薬物組成物を意味するものとする。

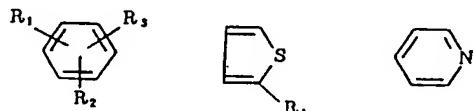
また本発明は上記薬剤ならびにその塩の製造方法にも係る。

本発明の薬剤は一般式、



で示されることを特徴とするものである。

該式中、Arは以下の環、



の中の1つを表わし、

— R₁、R₂、R₃ は互に同一であるがもしくは異なり、水素原子、ハロゲン原子、NO₂基、NH₂基、CF₃基、炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルキル基、炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルコキシ基、酸基、炭素原子を2乃至7個好ましくは2乃至5個有するエステル基、を表わし、

— n+m+1は3乃至11であり、好ましくは3、5又は10に等しく、ただし、Arがアリール基であって、かつその中のR₁、R₂、R₃基の少なくとも1つがCF₃基である場合には、n+m+

1は1乃至11であり、

—R₅及びR₆は夫々別個に、水素原子、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基、7乃至9個の炭素原子を有するアラルキル基、を表わし、

—R₄はヒドロキシ基、

基OR₇【式中R₇は1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基】、

N—R₈基【式中R₈及びR₉は全く同一で
R₉

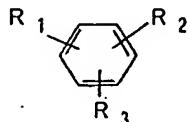
あるか又は異なり、水素原子、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又はR₈とR₉がこれらが結合している窒素と共に5又は6員の含窒素複素環基、特にビペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基又はピロリン基を形成する】

を表わす。

ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又はR₈とR₉がこれらが結合している窒素と共に5又は6員の含窒素複素環基、特にビペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基又はピロリン基を形成する】

を表わす。

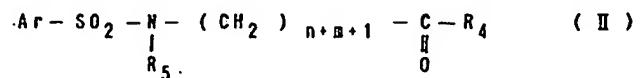
本発明による好ましい薬剤は、式(I)中のArが式



の置換ベンゼン核を表わし、R₁、R₂及びR₃が前述の意味を表わすという条件をみたす薬剤である。

以後、A₁をもって、式

本発明の好ましい1群の薬剤は、R₆が水素原子を表わす場合の一般式(I)を有する化合物を含む薬剤である。このような化合物は次の一般式、



で示される。

該式中、n+m+1は3乃至11であり、好ましくは3、5又は10に等しく、

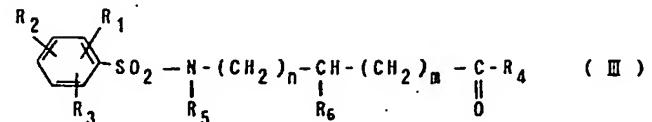
—R₅は炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルキル基、炭素原子を7乃至9個有するアラルキル基を表わし、

—R₄は、ヒドロキシ基、

基OR₇【式中R₇は炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルキル基】、

基N—R₈基【式中R₈及びR₉は全く同一で
R₉

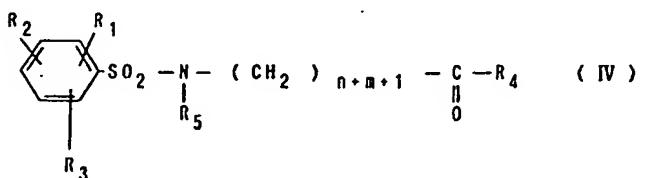
あるか又は互に異なり、水素原子、1乃至6個好



【式中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆は前述の定義に従い、n+m+1は3乃至11であり、好ましくは3、5又は10に等しい】

で示される1グループの化合物及びこの化合物を含む薬剤全部を表わすこととする。

該グループA₁中好ましい化合物は、R₆が水素である化合物であり、これは次式(IV)

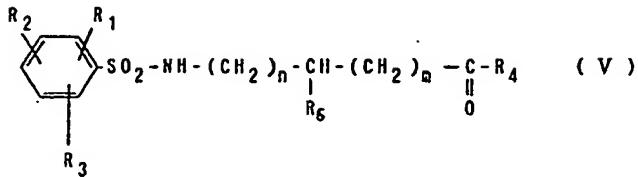


で示される。

本発明の薬剤のなかで別の好ましいグループの薬剤は、式(III)中のR₁、R₂及びR₃が前述

の定義に従い、R₅ が水素を表わす薬剤である。

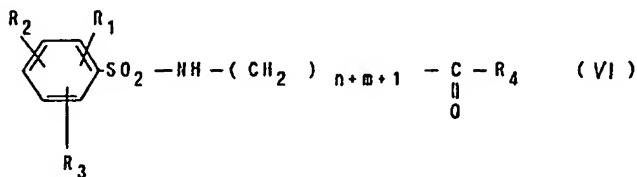
このような薬剤は即ち次式(V)



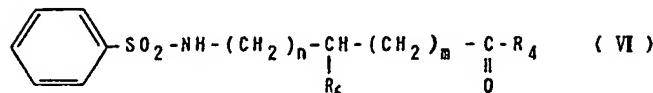
で示される。

以後、A₂ をもって、式(V)で示される1グループの全ての化合物及びこの化合物を含む薬剤を表わす。

グループA₁ 及びA₂ 中好ましい化合物は次式(VI)

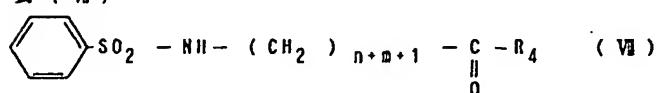


で示される化合物である。



で示される化合物及び薬剤は、以後B₂ として表わされるグループを形成する。

該グループB₂ 中の好ましい化合物は、R₆ が水素である化合物である。このような化合物は次式(VIII)



で示される。

前述の如く定義されたグループB₁ では好ましい薬剤はNO₂、NH₂、OCH₃、CH₃、CF₃、ハロゲン原子、特に塩素から選択された3個の基によってベンゼン核が置換された場合の式(V又はVI)で示される薬剤により構成されている。

本発明の好ましい1グループの薬剤は、式(V)中のR₁、R₂、R₃ が全て水素原子を表わすか又はいずれも水素とは異なり、ハロゲン原子、NO₂ 基、NH₂ 基、CF₃ 基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルコキシ基、酸基、2乃至7個好ましくは2乃至5個の炭素原子を有するエステル基、から選択された薬剤である。

R₁、R₂ 及びR₃ が3つとも水素ではない場合の、式(V)及び(VI)で示される化合物及びこれを含む薬剤は以後B₁ で表わす。

該グループB₁ 中の好ましい化合物は、R₆ が水素である化合物である。

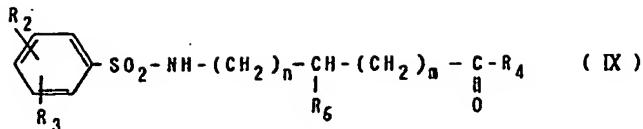
芳香核の置換基が全て水素である場合の式(V)の薬剤、即ち次式(VI)

該薬剤グループを以後E₁ で示す。

R₁、R₂ 及びR₃ がいずれも水素ではない場合の式(V)で示される好ましいグループは、R₁、R₂ 及びR₃ が全てメトキシ基であるグループにより構成されている。このグループを以後E₂ で示す。

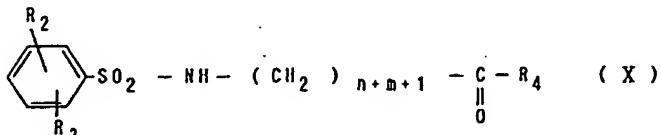
該グループA₂ の薬剤の中好ましい薬剤は、式(V)中のR₁ が水素原子を表わし、R₂ 及びR₃ がハロゲン原子、NO₂ 基、NH₂ 基、CF₃ 基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルコキシ基、酸基、2乃至7個好ましくは2乃至5個の炭素原子を有するエステル基、を表わす薬剤である。

このような薬剤はその芳香族核が2個の置換基を有しており、次式(IX)



[式中 R₂ , R₃ , R₄ 及び R₆ は前記定義に従う] で示され、以後 G₁ として表わされるグループを形成する。

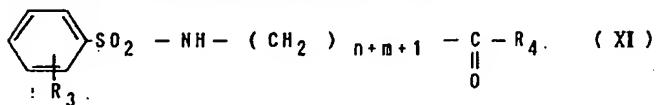
該グループ G₁ 中の好ましい薬剤は、式



[式中 n + m + 1 は 3 乃至 11 であり、好ましくは 3 , 5 又は 10 に等しく R₂ , R₃ 及び R₄ は前記定義に従う] で示される薬剤である。

前記グループ G₁ 中の好ましい薬剤は、ベンゼン核が N O₂ , N H₂ , O C H₃ , C F₃ , C H₃ 及びハロゲン特に塩素より選択された 2 つの基で置換されている薬剤である。

物は、R₆ が水素原子を表わす化合物で構成されている。これら化合物は次式 (XI)



で示される。

前記グループ H₁ の中好ましい薬剤は、N O₂ , N H₂ , C H₃ , O C H₃ , C F₃ , ハロゲン原子、そして特に塩素から選択された基でベンゼン核がモノ置換された薬剤である。

該薬剤グループは以後 H₂ で表わされる。

本発明による別の好ましいグループの薬剤は、グループ A₂ の薬剤のうちで、N O₂ , N H₂ , C H₃ 又は O C H₃ から選択された置換基をベンゼン核のパラ位に有する薬剤である。

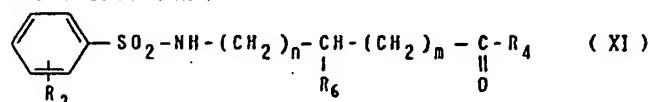
該グループを以後 K で表わすことにする。

本発明の別の好ましい具体例において別の好ましいグループの薬剤は、グループ A₂ の薬剤のう

該薬剤グループは以後 G₂ として表わされる。

グループ A₂ の薬剤中好ましい薬剤は、式 (V) 中の R₁ 及び R₂ が双方共水素原子を表わし、R₃ がハロゲン原子、N O₂ 基、N H₂ 基、C F₃ 基、1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、酸基、2 乃至 7 個好ましくは 2 乃至 5 個の炭素原子を有するエステル基、を表わす薬剤である。

このような薬剤はその芳香核がモノ置換されており、次式 (XI)



[式中 R₃ は前記定義に従う]

で示され、以後 H₁ として表わされるグループを形成する。

該グループ H₁ の中本発明による好ましい化合

物は、R₆ が水素原子を表わす化合物で構成されている。これら化合物は次式 (XI)

ちで N O₂ , N H₂ , C F₃ , ハロゲン原子特に塩素から選択された置換基をベンゼン核のメタ位に有する薬剤である。

該薬剤のグループを以後 L で表わす。

前述のグループ A₂ の中別の好ましい薬剤は、ベンゼン核のオルト位が O C H₃ 基により置換された薬剤である。

該薬剤グループを以後 M で表わす。

前述のグループ B₁ 及び E₁ でのなかで好ましい本発明の薬剤は、芳香核が

— N O₂ 又は N H₂ から選択されたいずれか 1 つの基によりパラ位で、

— ハロゲン特に塩素によりメタ位で（置換されたオルトとパラの間ににはさまれないメタ位で）、

— 且つ、O C H₃ 基によりオルト位で夫々トリ置換された薬剤である。

該薬剤グループを以後Nで表わす。

本発明による更に別の好ましい薬剤は、ベンゼン核基が

- NH₂基、NO₂基、ハロゲン原子特に塩素のいずれかによりパラ位で、
- 且つ、NH₂基、NO₂基、ハロゲン原子特に塩素によりメタ位で、
- 又は、OCH₃基によりオルト位で

夫々ニ置換されたグループG₁及びG₂の薬剤である。

該グループを以後Sで表わす。

該グループSに属する薬剤の中、パラ位及びメタ位でニ置換されたものは以後グループS₁で示す。

グループSに属する薬剤の中、パラ位及びオルト位でニ置換されたものは以後グループS₂で示す。

る】、

— 基N—R₈ (式中R₈及びR₉は全く同一
R₉

であるか又は互に異なり、水素原子、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又はR₈とR₉がこれらと結合している窒素と共に5又は6員の含窒素複素環基、特にピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基、もしくはピロリン基を形成する】

を表わし、

n+m+1が1乃至11であり、好ましくは3、5又は10に等しい。

該薬剤グループを以後D₁で示す。

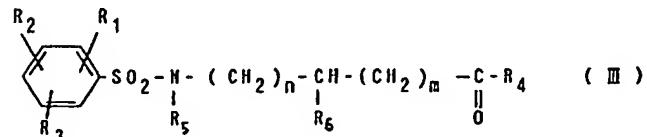
グループD₁のなかで好ましい本発明の薬剤は、R₆が水素を表わす薬剤である。

本発明による更に別の好ましい薬剤は、式(V)

本発明による別の好ましい薬剤は、ベンゼン核がパラ位でNO₂基、NH₂基、CH₃基、OCH₃基、ハロゲン原子特に塩素によりモノ置換されているか、又はメタ位でNO₂基もしくはCF₃基によりモノ置換されているグループH₁及びH₂の薬剤である。

該薬剤グループを以後Tで表わす。

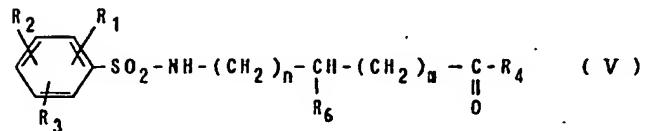
本発明による更に別の好ましい薬剤は式(III)



で示される薬剤であるが、この場合は式中の置換基R₁、R₂、R₃の少なくとも1つがCF₃基を表わし、R₄が

—ヒドロキシ基、

—基OR₇ [式中R₇は炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルキル基であ



で示される1グループの薬剤であり、式(V)中、

—置換基R₁、R₂、R₃の少なくとも1つがCF₃を表わし、
—R₄がヒドロキシ基、

基OR₇ [式中R₇は炭素原子を1乃至6個好ましくは1乃至4個有するアルキル基である]、

基N—R₈ [式中R₈及びR₉は全く同一

同一であるか又は互に異なり、水素原子、1乃至6個好ましくは1乃至4個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又はR₈とR₉がこれらと結合している窒素と共に5又は6員の含

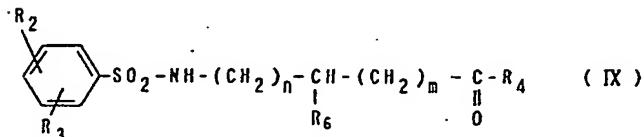
窒素複素環基、特に、ビペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基もしくはピロリン基を形成する】を表わし、

- $n+m+1$ が 1 乃至 11 であり、好ましくは 3 . 5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループを以後 D₂ で表わす。

グループ D₂ の中、更に好ましい本発明の薬剤は、R₆ が水素原子を表わす薬剤である。

本発明による別的好ましい薬剤は式 (IX)

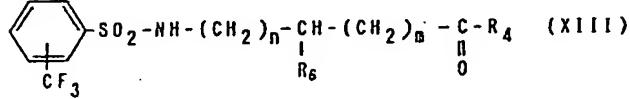


で示される 1 グループの薬剤であり、式中、

- R₂ 又は R₃ の中少なくとも一方が基 CF₃ を表わし、
- R₄ がヒドロキシ基、

グループ D₃ の中、更に好ましい本発明の薬剤は、R₆ が水素原子である薬剤である。

本発明による別的好ましい薬剤は式 (XIII) 、



で示される薬剤である。該式 (XIII) 中、

- R₄ はヒドロキシ基、
- 基 OR₇ [式中 R₇ は炭素原子を 1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個有するアルキル基]、

基 N - R₈ [式中 R₈ 及び R₉ は全く R₉

同一であるか又は互いに異なり、水素原子、1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又は R₈ と R₉ が窒素と共に 5 又は 6 員の含窒素複素環基、特に、

基 OR₇ [式中 R₇ は炭素原子を 1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個有するアルキル基である]、

基 N - R₈ [式中 R₈ 及び R₉ は全く R₉

同一であるか又は互いに異なり、水素原子、1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又は R₈ と R₉ がこれらに結合している窒素と共に 5 又は 6 員の含窒素複素環基、特に、ビペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基もしくはピロリン基を形成する】を表わし、

- $n+m+1$ が 1 乃至 11 であり、好ましくは 3 . 5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループを以後 D₃ で表わす。

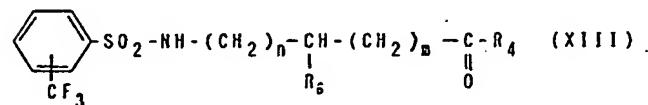
ビペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基もしくはピロリン基を形成する】を表わし、

- $n+m+1$ が 1 乃至 11 であり、好ましくは 3 . 5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループは以後 D₄ で示される。

グループ D₄ 中、更に好ましい本発明の薬剤は、R₆ が水素原子である薬剤である。

本発明による別的好ましい薬剤は、式 (XIII)

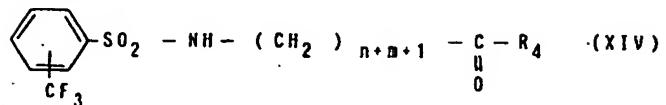


で示される 1 グループの薬剤であり、

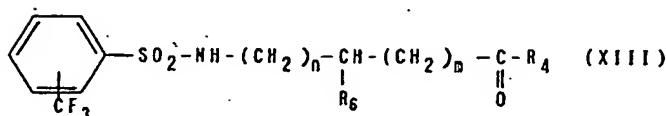
この式中 R₄ は OH 又は C₂H₅ を表わし、n + m + 1 は 1 乃至 11 であり、好ましくは 3 . 5 又は 10 に等しい。

以後このグループを D₅ という。

該薬剤グループ D₅ 中、更に好ましい本発明の薬剤は R₆ が水素原子である薬剤であり、このような薬剤は次式 (XIV) で示される。



本発明による別の好ましい薬剤は、式 (XIII) で示される。



で示される 1 グループの薬剤であり、式中 R₄ は
 — ヒドロキシ基
 — 基 OR₇ [式中 R₇ は炭素原子を 1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個有するアルキル基]、
 — 基 N—R₈ [式中 R₈ 及び R₉ は全く同一で R₉ あるか又は互に異なり、水素原子、1 同一であるか又は互に異なり、水素原子、1 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わすか、又は R₈ と R₉ とが窒素と共に 5 又は 6 員の含窒素複素環基、特に、ビペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピロール基もしくはピロリン基を形成する] を表わし、

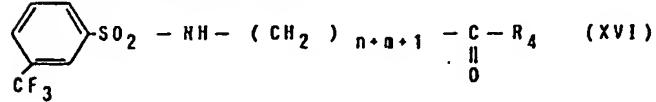
— n + m + 1 が 1 乃至 11 であり、好ましくは 3、5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループは以後 D₇ で示される。

グループ D₇ 中、更に好ましい本発明の薬剤は、

R₆ が水素原子である薬剤である。

このような薬剤は次式 (XVI) で示される。

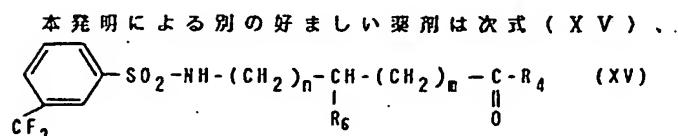


で示される。

特開昭 63-99048(8)
 乃至 6 個好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表わす] を表わし、且つ n + m + 1 が 3、5 又は 10 に等しい。

該薬剤グループを以後 D₆ で示す。

グループ D₆ 中、更に好ましい本発明の薬剤は、R₆ が水素原子である薬剤である。



で示される 1 グループの薬剤である。

該式 (XV) 中、

R₄ は—ヒドロキシ基、

— 基 OR₇ [式中 R₇ は炭素原子を 1 乃至 6 個有するアルキル基、好ましくは基 C₂H₅]、

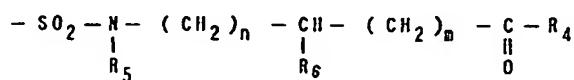
— 基 N—R₈ [式中 R₈ 及び R₉ は全く同一で R₉

本発明の更に別の好ましい実施例によれば、好ましい薬剤は、式 (I) の A' が式



で示される環である薬剤である。該環は特に硫黄に対し α 位がハロゲン、特に塩素により又はメチル基により置換されていてもよい。

該基 A' は硫黄に対し α 位に位置する炭素原子を介して鎖、



に結合しているのが好ましい。

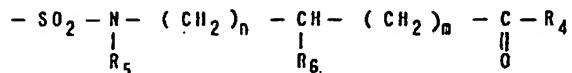
該薬剤グループを以後 W で表わす。

別の実施例によれば、好ましい薬剤は、式 (I) 中の A' が式



で示される環である薬剤である。該環は $C\ F_3$ 、ハロゲン特に塩素、又は1乃至6個の炭素原子を有するアルキル基特にメチル基、で置換されていてもよい。

該薬剤グループでは、基 A' が窒素に対しメタ位に位置する炭素原子を介して鎖、



に結合しているのが好ましい。

該薬剤グループは以後Xで示される。

グループX中、更に好ましい薬剤は R_6 が水素原子を表わす薬剤であり、これを式で示すと次のようになる。

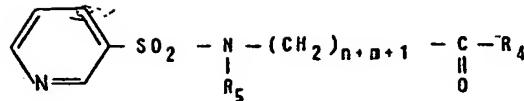
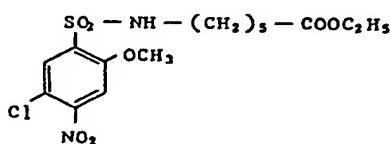
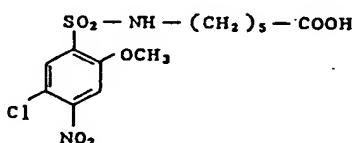
このような薬剤グループを以後Yで示す。

グループA、W、X、Y又はQに属する本発明の別的好ましい薬剤では、 R_4 がヒドロキシ基又は OC_2H_5 基を表わすと有利である。

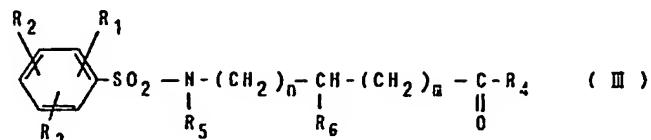
このような薬剤グループを以後Zで表わす。

本発明は更に、活性物質として、式(I)で示される化合物の光学異性体とこれら異性体の生理学上許容され得る塩類とを含む薬剤にも係る。

本発明による特に好ましい薬剤は以下の式で示される。



その他、 R_1 、 R_2 が水素を表わし、 R_3 がハロゲン特に塩素、 NO_2 を表わし、 R_5 が炭素原子を1乃至6個有するアルキル基特にメチル基を表わす場合の式(III)

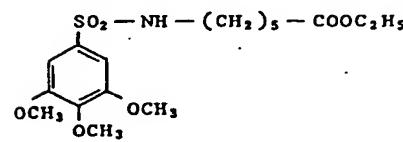
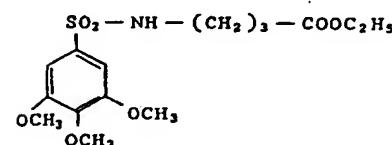
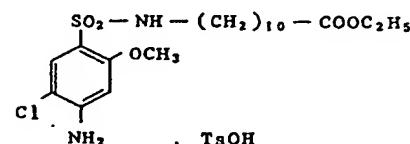
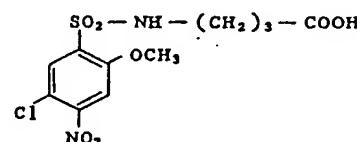


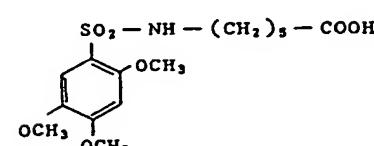
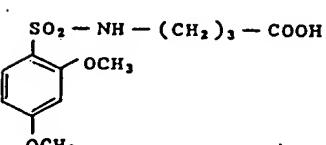
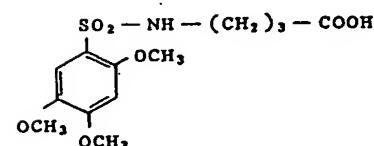
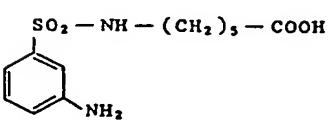
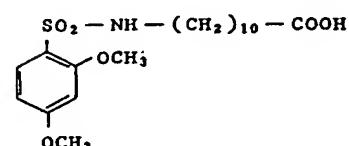
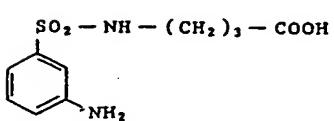
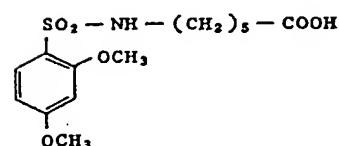
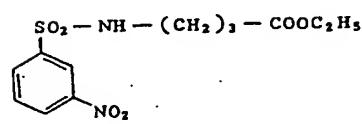
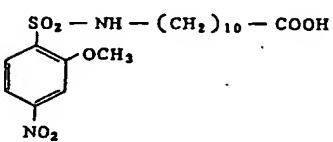
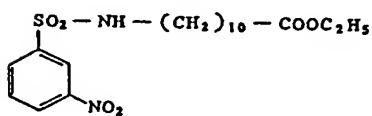
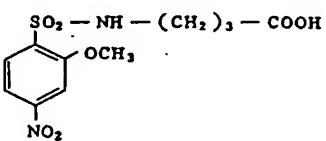
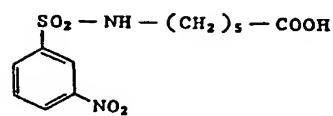
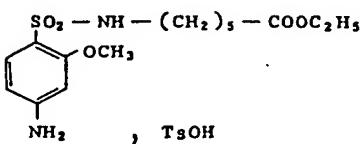
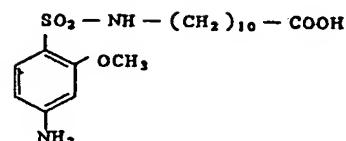
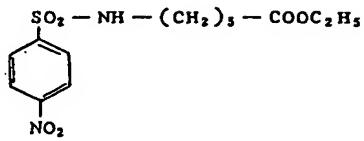
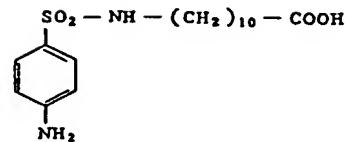
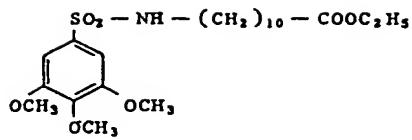
で示される1グループの薬剤も好ましい。

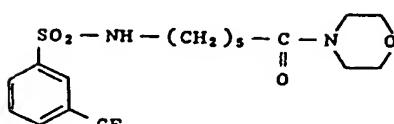
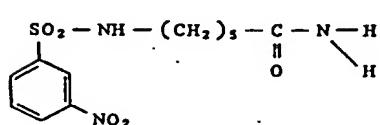
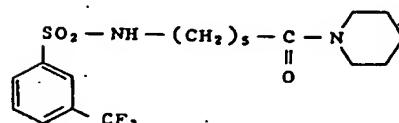
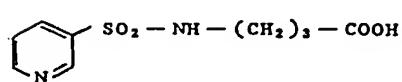
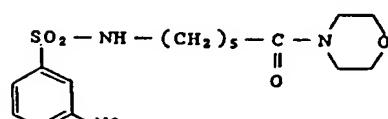
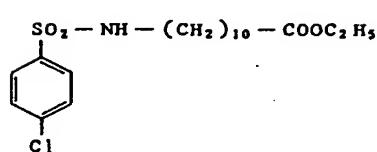
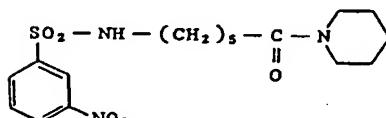
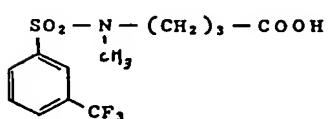
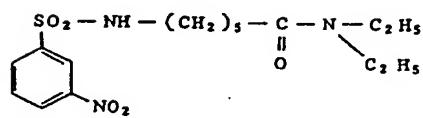
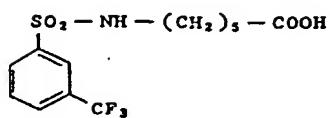
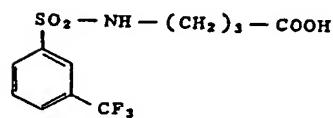
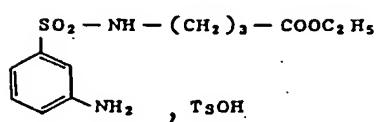
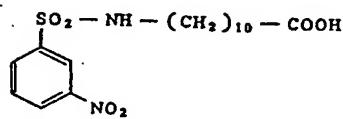
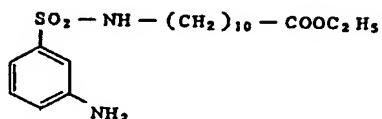
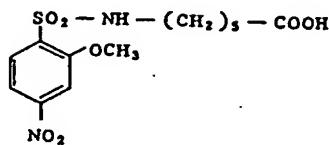
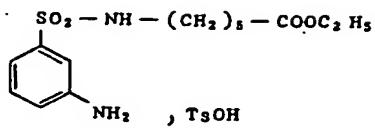
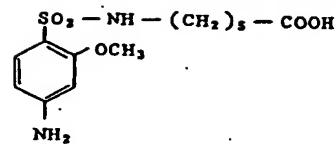
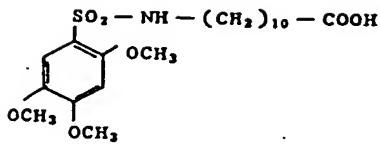
該薬剤グループは以後Qで表わす。

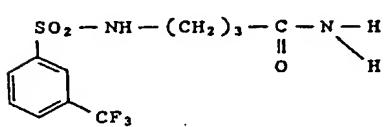
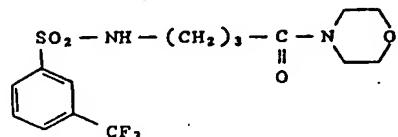
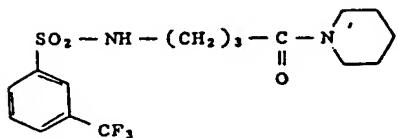
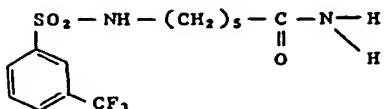
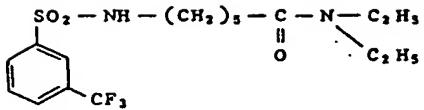
グループQの中、好ましい薬剤は、 R_6 が水素原子である薬剤である。

本発明による好ましい薬剤の中、グループA₁、A₂、W、X又はQのいずれかに属するものに関しては、nの値が3、5又は10であると有利である。









これら薬物組成物（製剤）の一部を構成する前記化合物は、A'がベンゼン核を表わし、R₄がヒドロキシ基又はOR₇基を表わし、3つの置換基R₁・R₂又はR₃の少なくとも1つがCF₃基を表わすという条件をみたす場合には、新規の工業生成物、すなわち新規化合物である。

従って、A'がベンゼン核を表わし、R₄がヒドロキシ基又はOR₇基を表わし、置換基R₁・R₂又はR₃のいずれかがCF₃基を表わすという条件をみたすものである限り、前述の各薬剤グループに対応する新規生成物は本発明の一部をなすとみなされる。

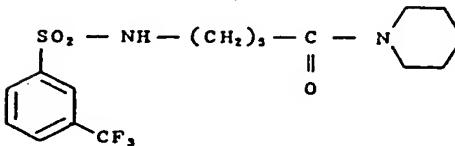
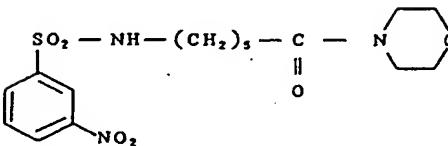
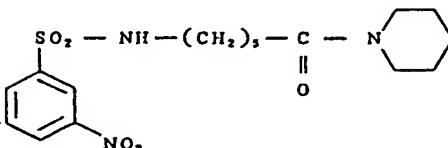
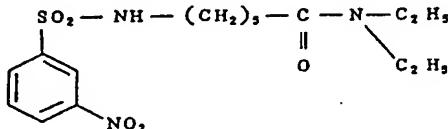
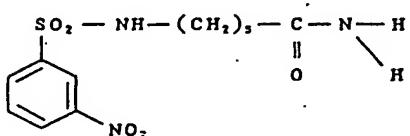
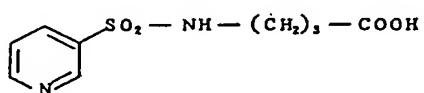
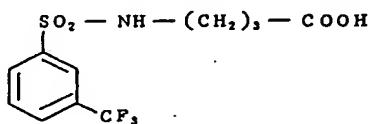
換言すれば、本発明による新規の工業生成物は、A'がベンゼン核を表わし、R₄がN—R₈とR₉は異なり、3つの置換基R₁・R₂又はR₃の少なくとも1つがCF₃基を表わす場合の薬物組

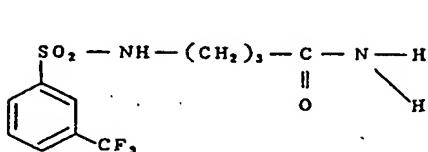
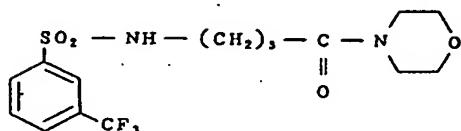
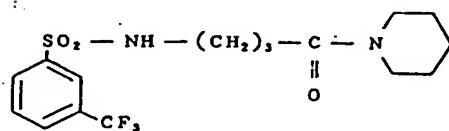
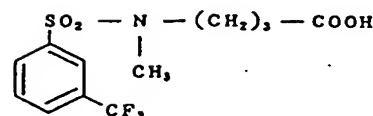
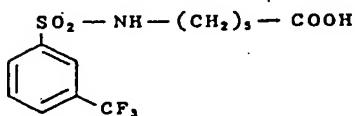
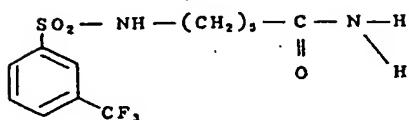
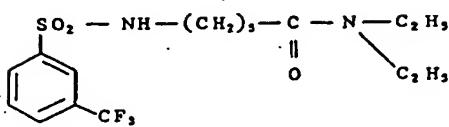
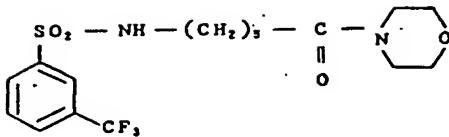
成物の成分たる化合物に相当する。

好ましい化合物の各グループは前記条件下で前述の好ましい薬剤グループに夫々対応する。

本発明の特に好ましい化合物は次式で示される。

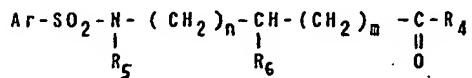
なお、表中の「n°」は化合物試料番号を示す。



本発明による薬剤及び新規化合物の合成

以下、本発明による新規化合物の合成及び薬剤の合成について説明する。

式

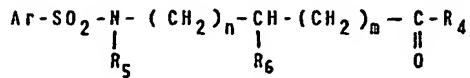


[式中、 $-\text{R}_4$ は基 OR_7 (式中 R_7 は炭素原子を 1 乃至 6 個有するアルキル基) を表わし、

$-\text{R}_5$ 及び R_6 は前述の定義に従う]

で示される薬剤、及び、

式



[式中、 $-\text{R}_4$ は基 OR_7 (式中 R_7 は炭素原子を 1 乃至 6 個有するアルキル基) を表わし、

$-\text{R}_5$ 及び R_6 は前述の意味を有し、ただし Ar がベンゼン核を表わす場合該核は少なくとも 1 つの CF_3 基で置換されている]

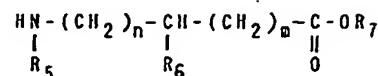
で示される新規化合物

の第一の製法 (プロセス I A) では、ハロゲン化物、特に式



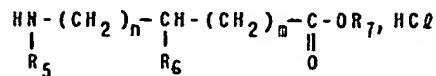
で示される適当な酸塩化物を、

式



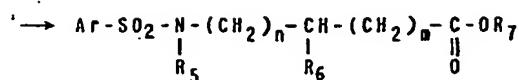
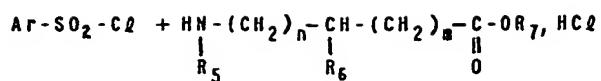
で示されるアミノーエステル、

又は式



で示される該アミノエステルの塩酸塩と、

次式



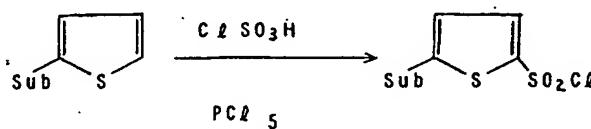
に従って反応させる。

上記式中、 Ar 、 n 、 m 、 R_5 、 R_6 及び R_7 はいずれも前述の意味を表わす。

該製法を実施する場合は次の手順に従うと有利である。

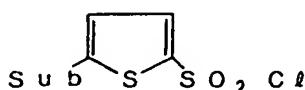
アミノ-エステル又はその塩酸塩 (2×10^{-2} モル) を無水ベンゼン (50 ml) 中、0~5 °C の温度で激しく攪拌した後、トリエチルアミン (又は第三アミンタイプの他の有機塩基) を 15~20 ml 加え、5 乃至 10 分後、酸塩化物 (2×10^{-2} モル) を、それが固体であれば少量ずつ、液体であれば一滴ずつ添加する。トリエチルアミンは過剰に加える。なぜ

HACCARONE, G. HUSUHARRA 及び G. A. TOMASELLI により開示されている如く、次式



に従い合成する。

1群の好ましいチオフェンスルホニルクロリド類は式



[式中、 Sub はハロゲン原子、1乃至3個好ましくは1個の炭素原子を有するアルキル基、特に塩基又は基 CH_3 を表わす]

で示されるチオフェンスルホニルクロリド類である。

3-ビリジンスルホニルクロリドの場合には、J.

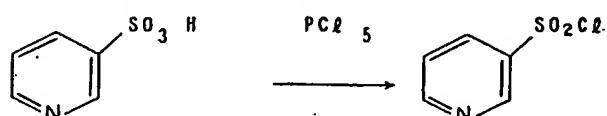
ならばこれは、アミノ酸塩酸塩を必要に応じて対応する塩基の形態に中和し得るものであり、且つまた、いずれの場合にも、 $\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{Cl}$ とアミノ-エステルとの縮合反応の結果生ずる塩酸を中和し得るものもあるからである。反応媒質を漸次室温に戻し、12時間後、形成されたトリエチルアミン塩酸塩の結晶を戻過しベンゼンで洗う。該有機相を濃縮し、その後酢酸エチル (200 ml) で再度処理する。得られた溶液を希塩酸溶液及び希御塩酸ナトリウム溶液で順次洗浄した後乾燥し、溶媒を蒸発させる。

このようにして得られた残留物は、必要であればクロマトグラフィ操作にかける。

前記酸塩化物は市販されているが、入手不可能な場合は従来の方法で合成することもできる。

例えば、2-チオフェンスルホニルクロリドの場合は、Ann. Chim. Rome, 1973年, 63, 861, で E.

Amer. Pharm. Assoc., 1948年, 37, 97で H. F. ZIENTYにより開示されている如く次式

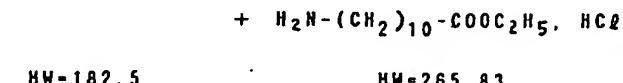
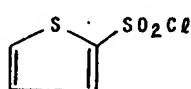


に従い合成する。

次の実施例は全般的に前述のプロセスに従う本発明の薬剤の製法を説明するものである。

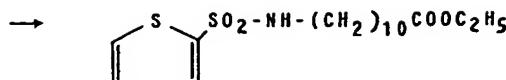
実施例 I

11-(2-チオフェン-スルホニルアミノ)ウンデカン酸エチルエステルの製造



MW=182.5

MW=265.83



MW-375.56

11-アミノウンデカン酸エチルエステルの塩酸塩 (4.5×10^{-2} モル = 11.96 g) を無水ベンゼン (100 ml) 中に導入して該塩酸塩の懸濁液を調製し、磁気により攪拌しながら氷水浴内で冷却する。5分後、これにトリエチルアミン (15 ml) を加える。10分後、無水ベンゼン (10 ml) 中のチオフェンスルホニルクロリド (4.5×10^{-2} モル = 8.6 g) を加える。

至温で一晩攪拌した後、反応媒質を戻過し (トリエチルアミン塩酸塩の結晶はベンゼンで洗浄した後除去した)、戻液を減圧下で濃縮した。5% 塩酸溶液 (200 ml) の存在下残留物を酢酸エチル

(200 ml) で抽出した。次いで有機相を水、5% 硫酸ナトリウム溶液、水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下で濃縮した。得られた生成物をシリカH上で濃縮し、ベンゼン/酢酸エチル混合物 (9 : 1) で溶出した結果、所望の生成物が純粋な状態で91%の収率をもって得られた。

表Iに記載の薬剤及び表I'に記載の新規生成物はこのプロセスに従い生成されたものである。

表

$\text{Ar-SO}_2\text{-NH-}(\text{CH}_2)_{n+m+1}-\underset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{OR}_1$ で示される薬剤の第1合成法

化合物試料 n°	Ar	n+m+1	R ₁	融点 ℃	式/MW	反応収率 (%)
486		3	C ₂ H ₅	110	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S = 380.80	65(95)
735	"	4	"	116	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S = 394.85	84
380	"	5	"	68	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S = 408.86	64(55)
508	"	7	"	70	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S = 436.91	63
502	"	10	"	83	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ S = 478.99	83(97)
807	"	11	"	88	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S = 493.03	69
1027		3	"	94	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂ S = 361.42	55

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
865		5	C ₂ H ₅	120	C ₁₇ H ₂₇ NO ₇ S = 389.48	40
1028	"	10	"	77	C ₂₂ H ₃₇ NO ₇ S = 459.61	40
625		3	"	97	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₇ S = 346.36	(72)
608	"	5	"	88	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₇ S = 374.41	86
611	"	10	"	68	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₇ S = 444.55	83
623		3	"	94	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S = 316.38	(88)
563	"	5	"	83	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ S = 344.39	89

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
610		10	C ₂ H ₅	71	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₆ S = 414.52	66
679		3	"	91	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₆ S = 316.33	80
666	"	5	"	65	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ S = 344.39	93
676	"	10	"	66	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₆ S = 414.52	96
737		3	"	液体	C ₁₂ H ₁₇ NO ₆ S = 271.34	97
750	"	5	"	"	C ₁₄ H ₂₁ NO ₆ S = 299.40	88
766	"	10	"	43	C ₁₉ H ₃₁ NO ₆ S = 369.53	99

n°	A r	n+m+1	R _T	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
739		3	C ₂ H ₅	49	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S = 285.37	95
752	"	5	"	47	C ₁₅ H ₂₃ NO ₄ S = 313.42	80
768	"	10	"	58	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄ S = 383.56	99
743		3	"	84	C ₁₂ H ₁₉ ClNO ₄ S = 305.79	90
756	"	5	"	49	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₄ S = 333.85	99
728	"	10	"	60	C ₁₉ H ₃₀ ClNO ₄ S = 403.98	98
741		3	"	液体	C ₁₃ H ₁₉ NO ₅ S = 301.37	99

n°	A r	n+m+1	R _T	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
754		5	C ₂ H ₅	液体	C ₁₅ H ₂₃ NO ₅ S = 329.42	89
729	"	10	"	47	C ₂₀ H ₃₃ NO ₅ S = 399.56	89
745		3	"	79	C ₁₂ H ₁₉ ClNO ₄ S = 350.79	91
758	"	5	"	67	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O ₆ S = 378.55	85
772	"	10	"	68	C ₁₉ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₆ S = 448.98	87
784		3	"	46	C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ S ₂ = 277.37	94
802	"	5	"	42	C ₁₂ H ₁₉ NO ₄ S ₂ = 305.42	78
808	"	10	"	54	C ₁₇ H ₂₉ NO ₄ S ₂ = 375.56	91

n°	Ar	n+m+1	R ₁	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
852		5	ブチル	液体	$C_{14}H_{22}ClNO_4S_2 = 367.93$	72
866	"	5	C_2H_5	"	$C_{12}H_{18}ClNO_4S_2 = 339.87$	68
867	"	3	"	"	$C_{10}H_{14}ClNO_4S_2 = 311.68$	75
853		3	"		$C_{11}H_{17}NO_4S_2 = 291.40$	83
787	, HCl	3	"	111	$C_{11}H_{17}ClN_2O_4S = 308.88$	76
790	" , HCl	5	"	93	$C_{13}H_{21}ClN_2O_4S = 336.83$	73
791		10	"	53	$C_{18}H_{30}N_2O_4S = 370.62$	77

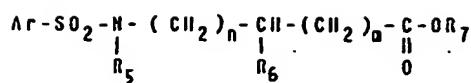
表

1'

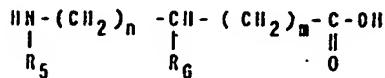
式 Ar-SO₂-NH-(CH₂)_{n+m+1}-C(=O)-OR₁ で示される化合物の第1合成法

n°	Ar	n+m+1	R ₁	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
784		3	C_2H_5	46	$C_{10}H_{15}NO_4S_2 = 277.37$	84
802	"	5	"	42	$C_{12}H_{19}NO_4S_2 = 305.42$	78
805	"	10	"	54	$C_{17}H_{25}NO_4S_2 = 375.56$	91
852		5	ブチル	液体	$C_{14}H_{22}ClNO_4S_2 = 367.93$	72
866	"	5	C_2H_5	"	$C_{12}H_{18}ClNO_4S_2 = 339.87$	68
867	"	3	"	"	$C_{10}H_{14}ClNO_4S_2 = 311.68$	75
853		3	"		$C_{11}H_{17}NO_4S_2 = 291.40$	83
787	, HCl	3	"	111	$C_{11}H_{17}ClN_2O_4S = 309.88$	76
790	" , HCl	5	"	93	$C_{13}H_{21}ClN_2O_4S = 336.83$	73
791	"	10	"	53	$C_{18}H_{30}N_2O_4S = 370.62$	77

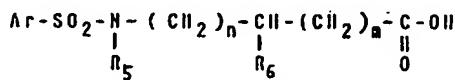
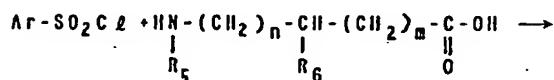
式



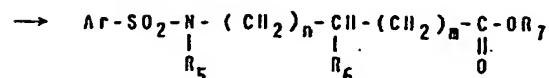
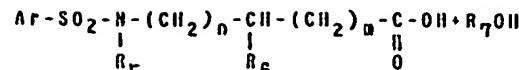
で示される薬剤及びこれに対応する新規化合物の第2の製法(プロセスⅡA)は、酸ハロゲン化物、特に適当なArSO₂Clを出発材料とし、これを式



で示されるアミノ酸と、次式



従って反応させ、次に、得られた酸を更に式R₇OHで示される適当なアルコール類と、次式



に従って反応させることによりエステル化する方法である。

前記式中、Ar, n, R₅, R₆及びR₇は前述の定義に従う。

該第2の製法は以下の手順で実施される。

先ず次の方法により酸を調製する。アミノ酸(40mM)を、無水ピリジン又は無水2,6-ジメチルピリジンの如き無水有機塩基(15cm)中に懸滴又は溶解する。次に酸塩化物(10mM)を少量ずつ(又は一滴ずつ)加える。添加の間反応混合物を激しく攪拌し、20°C又はそれ以下の温度に維持する。次いでこれを40°Cで1時間加熱し、空温で12時間攪拌する。減圧下で濃縮することによりピリ

ジンを除去する。希塩酸の如き希酸の冷溶液を添加しpH値を3より小さくする。生成物が沈澱する場合はこれを戻過し、水で洗浄した後低級アルコール(エタノール又はメタノール)中に溶解する。必要があれば活性炭で脱色し、最後にクロマトグラフィー操作を行う。生成物が沈澱しない場合は酣酸エチル(又は同一の極性を有する他のいずれかの有機溶媒)を用いて媒質より抽出する。該抽出相を酣酸ナトリウムで乾燥し、必要であれば活性炭で脱色し、減圧下で濃縮した後クロマトグラフィー操作を行う。

該実施例の変形として、カセイソーダ水中に溶解しているアミノ酸に酸塩化物のエーテル溶液を注ぐ方法もある(HAC CHESHY, SHAH, J.A.C.S., 59, 1 116 参照)。

エステル化は次の如く実施される。

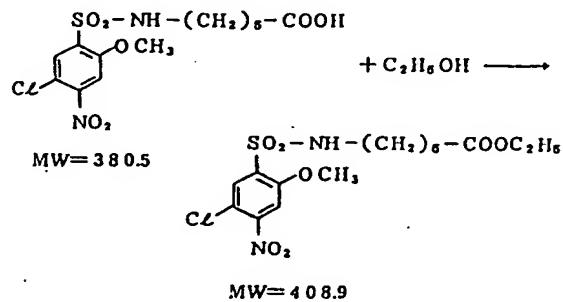
30cmの無水アルコール中に前記の酸(2×10⁻²モ

ル)を溶解する。次に過塩素酸(1.5cm)を加える。得られた混合物を出発物質が消失してエステルが生成するまで50°Cに加熱する。

次の実施例は全般的に前述のプロセスに従う薬剤の製法を説明するものである。

実施例 II

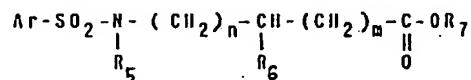
E-(5-クロロ-4-ニトロ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド)カプロン酸のエチルエステルの製造



酸(3g)を無水エタノール(10ml)中にて過塩素酸(2ml)存在下50℃で48時間磁気により搅拌する(反応完了は薄層クロマトグラフィーによりチェックする)。媒質を冷却した後硫酸ナトリウムで中和し、エーテルで抽出した。該有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮した。得られた残留物のシリカH上でのクロマトグラフィーによりベンゼン/酢酸エチル(4:1)混合物で溶出した結果、ε-(5-クロロ-4-ニトロ-2-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)カプロン酸のエチルエステルが55%の收率で単離された。

薬剤380, 486, 502はこのプロセスに従い生成されたものである。その化学式については表Iを参照されたい。

式



r, n, m, R₅, R₆ 及び R₇ が前述の意味を表わす。

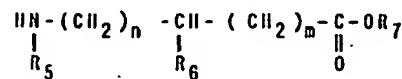
このプロセスは以下の手順で実施される。

最小量のジメチルホルムアミド(DMF)又はヘキサメチルホスホリルアミド(HMPT)中に溶解した酸溶液(10⁻²モル)を磁気で搅拌しながら-15℃に冷却する。次いで、アルキル部に1乃至4個の炭素原子を有しアミン部が第三アミンに由来するN-アルキルアミン例えばN-メチルモルホリン(1.1ml=10⁻²モル)と、アルキルクロロホルメート(アルキル部に1乃至4個の炭素原子を有するもの)例えばイソアチルクロロホルメート(1.3ml)とを前記溶液に順次添加した。5分後、この媒質に最小量のDMF中のアミノ-エステル(10⁻²モル)を注いだ。アミノ-エステル塩酸塩の場合はN-メチルモルホリン(1.1ml=10⁻²モル)で中和するとよい。4時間後、該反応混合物を

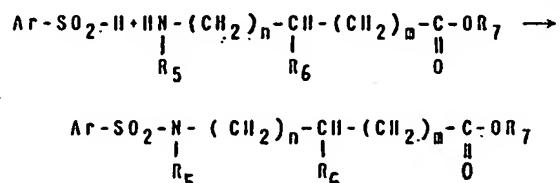
示される薬剤及びこれに対応する新規化合物の第3の製法(プロセスⅢ/A)では、式



で示される適当な酸を出発材料とし、これを式



で示される適当なアミノエステルに、次の反応式



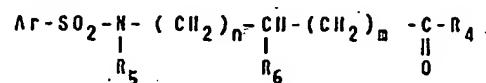
に従って反応させる。

薬剤を示す前記の式において、Ar, n, m, R₅, R₆ 及び R₇ は前述の定義に従う。

前記の式が新規化合物を示す場合は、Arがベンゼン核を表わすとき該核は少なくとも1個のCF₃基で置換されているという条件の下に、A

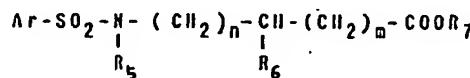
0℃の重炭酸ナトリウム又は重炭酸カリウムの稀薄溶液に注いだ。生成物が沈殿する場合は結晶を水で洗浄し、酢酸エチル中に溶解した後、有機相を塩酸の如き希酸で洗浄してpH値を3より小さくする。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を蒸発させ、残留物をクロマトグラフィーにかけた。

式



[式中 R₄ はヒドロキシ基を表わす]

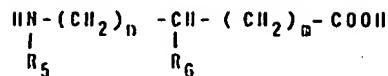
で示される薬剤及び新規化合物の第1の製法(プロセスⅠB)では、前述の式



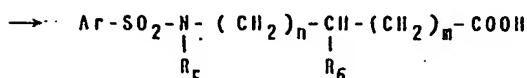
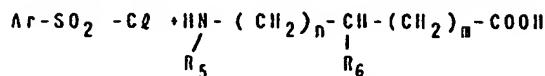
で示される生成物の第2の製法(プロセスⅡA)の場合と同様に、式



で示される適当な酸塩化物を、式



で示される適当なアミノ酸と、次の反応式



に従って反応させる。

次の実施例は全般的に前述のプロセスに従う薬剤の製法を説明するものである。

実施例 III

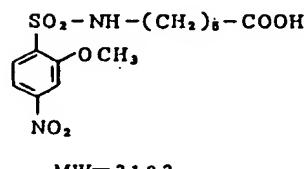
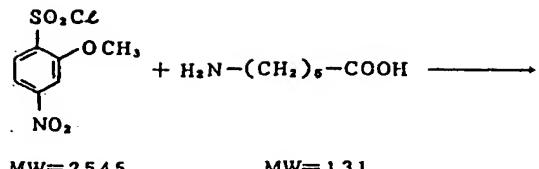
ϵ -(4-ニトロ-2-メトキシ-ベンゼンスルホニアミド)カプロン酸の製造

cm)で洗浄し、酢酸エチルで抽出した(先ず 400 cm 使用して抽出しその後 100 cm ずつ使用して2回抽出した)。有機相をまとめ、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下で濃縮した。生成物をメタノール中に溶解し、活性炭で脱色し、濃縮した後溶媒としてトルエン／酢酸エチル／酢酸(80:20:2)を使用しシリカH上でクロマトグラフ操作を行った。

ϵ -(4-ニトロ-2-メトキシ-ベンゼンスルホニアミド)カプロン酸を含む画分を濃縮し、この化合物を水／エタノール混合物中から再晶出させた(収率 50%)。

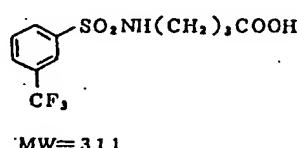
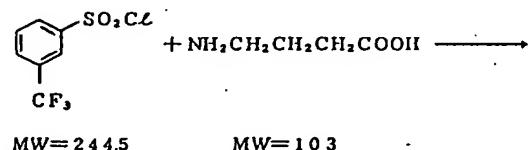
実施例 IV

4-(3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニアミノ)-酪酸の製造



ϵ -アミノカプロン酸(5×10^{-2} モル = 6.55 g)をピリジン(150 cm)に加え、磁気搅拌しながら水浴で約20°Cに維持し、これに、2-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(2×10^{-2} モル = 5.08 g)を少量ずつ添加した。

次いで該反応混合物を40°Cに1時間加熱する。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を3%塩酸(200



ω -アミノ-酪酸(5×10^{-2} モル = 5.15 g)をピリジン(100 cm)に加え、磁気搅拌しながら水浴で約20°Cに維持し、これにトリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルクロリド(2×10^{-2} モル = 4.89 g)を一滴ずつ添加する。

次いで該反応混合物を40°Cに1時間加熱する。溶媒を蒸発させ、残留物を水 100 cm 中にを集め、得

られた溶液に2N塩酸を加えてpHの値を2.3にする。

沈殿物を遠心分離機にかけ、乾燥した後ベンゼン中で再晶出させる(収率42%)。

このプロセスにより生成された薬剤及び新規化合物を夫々表Ⅱ及び表Ⅱ'にまとめて示す。

表 II

式 $\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_1$ で示される薬剤の製造

n°	Ar	n+m+1	R ₁	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
387		3	H	130	C ₁₁ H ₁₃ CIN ₂ O ₇ S = 352.75	16
362	"	5	"	145	C ₁₃ H ₁₇ CIN ₂ O ₇ S = 380.80	17
504	"	7	"	126	C ₁₅ H ₂₁ CIN ₂ O ₇ S = 408.86	31
501	"	10	"	126	C ₁₈ H ₂₇ CIN ₂ O ₇ S = 450.94	72
660		3	"	135	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₇ S = 318.30	32
696	"	5	"	134	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₇ S = 346.36	50
661	"	10	"	121	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₇ S = 416.49	52

n°	A r	n + m + 1	R _T	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
548		3	H	145	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₆ S = 288.28	19
562	"	5	"	130	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S = 316.33	35
564	"	10	"	104	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆ S = 386.47	51
674		3	"	120	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₆ S = 288.28	42
675	"	5	"	115	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S = 316.33	67
697	"	10	"	120	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆ S = 386.47	72

n°	A r	n + m + 1	R _T	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
1038		3	H	116	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₄ S = 311.29	41
786		3	"	150	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ S = 244.28	38

表 I'

式 $\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\underset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-\text{OR}_1$ で示される化合物の生成

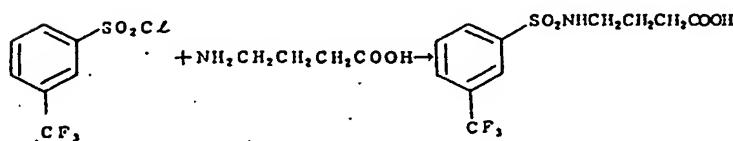
n°	Ar	n+m+1	R ₁	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
1 038		3	H	116	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₄ S = 311	41
786		3	"	140	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ S = 244.28	38

実施例Ⅲで説明したプロセスの変形として、酸塩化物を、これに対して不活性であり且つ水に対して非混和性である有機溶媒、例えばクロロホルム、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、好ましくはエーテルに溶解して得た溶液を、水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化カリウム水溶液の如き水溶液中のアミノ酸に注ぐ方法もある(HAC CHEMSY, SWAH, JACS, 59, 1 116 参照)。

次の実施例でこの製法を説明する。

実施例 V

化合物 n° 1038 の製造



A
MW=244.5

B
MW=103

C
MW=311

Nソーダ 30cm³ 中の4-アミノ酪酸 1.545g (0.015モル) に、30cm³ のエチルエーテルに 3.7g (0.015モル) の3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリドを溶解して生成した溶液を一滴ずつ、激しく搅拌しながら加えた。

4時間搅拌した後、有機相を除去し、2N塩酸で水相のpHを3にした。形成された沈殿物の水を切り、Cl⁻イオンが消滅するまで水で洗浄した後乾燥した。

このプロセスに従い生成された薬剤及び新規化合物は表Ⅲ及び表Ⅲ'に夫々記載されている。

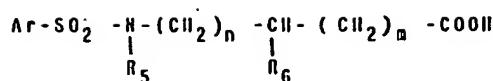
表 四

n°	Ar	n+m+1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
1 038		3	H	116	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₄ S = 311.29	72
1 131	"	1	"	157	C ₉ H ₈ F ₃ NO ₄ S = 283.24	70
1 150		3	"	166	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₆ S = 337.8	65
1 151		3	"	177	C ₁₂ H ₁₀ NO ₇ S = 321.36	70
						72

表 四'

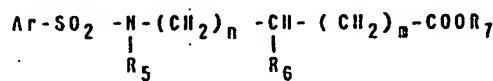
n°	Ar	n+m+1	R ₇	融点 ℃	式/MW	反応收率 (%)
1 038		3	H	116	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₄ S = 311.29	41
1 131	"	1	"	157	C ₉ H ₈ F ₃ NO ₄ S = 283.24	70
1 129	"	5	"	96	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO ₆ S = 339.35	90

式



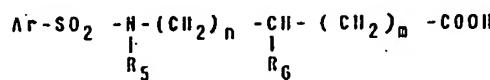
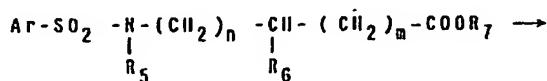
で示される本発明による薬剤及び新規化合物の第2の製法(プロセスⅡB)では、

— 第1段階で、式



で示される薬剤及び新規化合物を合成するための前述の2つのプロセスⅠA又はⅡAのいずれかに従い、所望の酸のエステルを生成し、

— 第2段階で、得られたエステルを、次の反応式



に従い、対応する酸に加水分解する。

このプロセスを実施する場合は次の手順で作業を行う。

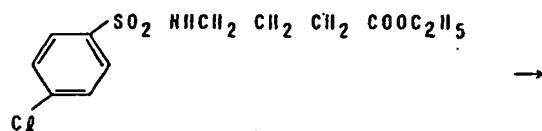
対応アルコールが1乃至4個の炭素原子を有するようなアルコール媒質中の1N-5Nのアルカリ金属塩基又はアルカリ土類金属塩基、好ましくは1N-5Nエタノールソーダ、より特定的には2Nエタノールソーダ(50ml)に10⁻²モルのエステルを加え、室温で12時間磁気搅拌する。2N-10N濃塩酸の如き酸を用い冷浴内で該反応媒質を中和し、pHを3より小さくした後、酢酸エチルなど水に対して非混和性の有機溶媒で抽出する。該有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下で濃縮する。

次の実施例は全般的に前述の方法に従う本発明の薬剤及び新規化合物の製法を説明するものである。

してpHを3にした。沈殿物の水を切り、Cl⁻イオンが消滅するまで水で洗浄した後真空下で乾燥した。収率は86%であった。

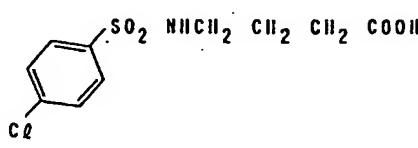
実施例 VI

化合物N・774の製造



A 743

MW=305.5



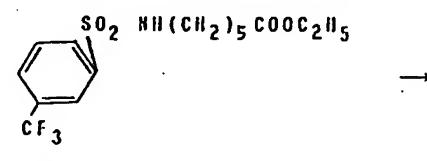
B

MW=277.5

2Nソーダ(400ml)とエタノール300mlとの混合物にエステルA(120g)を懸濁させた。

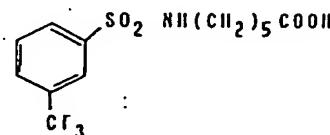
磁気搅拌しながら空浴で一晩放置した後、真空下で該反応媒質を蒸発させて乾燥状態にし、残留物を再度200mlの水中に導入し、2N塩酸を添加

6-(3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-ヘキサン酸の製造



A

MW=367.3



B

MW=339.3

2N水酸化ナトリウム(20ml)とエタノール

(10ml) との混合物中にエステルA (2×10^{-2} モル = 7.35g) を懸濁させる。

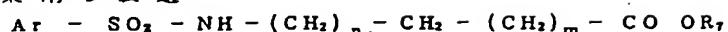
空温で磁気搅拌しながら一晩放置した後、該反応媒質を真空中で蒸発させ乾燥状態にする。

残留物を30mlの水中に集め、2N 塩酸を添加してpHを8にする。沈澱物を乾燥し、Cl⁻イオンが消滅するまで水で洗浄した後、真空中で乾燥する（収率80%）。

この方法で生成した薬剤及び新規化合物を表IV 及び表IV' に示した。

表 M

次式の薬剤の製造



n°	Ar	n + m + 1	R,	MP(℃)	式/MW	反応收率(%)
387		3	H	130	C ₁₁ H ₁₃ C ₁ N ₂ O ₇ S = 352.75	99
789	"	4	"	95	C ₁₂ H ₁₅ C ₁ N ₂ O ₇ S = 366.79	95
362	"	5	"	145	C ₁₃ H ₁₇ C ₁ N ₂ O ₇ S = 380.80	96
854		4	"	128	C ₁₂ H ₁₃ C ₁ N ₂ O ₅ S = 332.78	85
738		3	"	90	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S = 243.29	99
751	"	5	"	121	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ S = 271.34	99
767	"	10	"	95	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄ S = 341.48	95

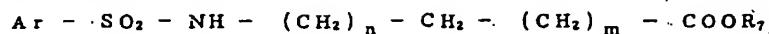
n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(°C)	式/MW	反応収率(%)
740		3	H	135	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ S = 257.32	94
753	"	5	"	111	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S = 285.37	87
769	"	10	"	90	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄ S = 355.50	95
744		3	"	134	C ₁₀ H ₁₂ C ₁ NO ₄ S = 277.74	97
757	"	5	"	130	C ₁₂ H ₁₆ C ₁ NO ₄ S = 305.79	95
771	"	10	"	126	C ₁₇ H ₂₆ C ₁ NO ₄ S = 375.93	89
1129		5	"	96	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ NO ₄ S = 339.35	80

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(°C)	式/MW	反応収率(%)
742		3	H	110	C ₁₁ H ₁₅ NO ₅ S = 273.32	99
755	"	5	"	89	C ₁₃ H ₁₉ NO ₅ S = 301.37	96
770	"	10	"	98	C ₁₈ H ₂₉ NO ₅ S = 371.50	96
746		3	"	135	C ₁₀ H ₁₂ C ₁ N ₂ O ₆ S = 322.74	91
759	"	5	"	119	C ₁₂ H ₁₅ C ₁ N ₂ O ₆ S = 350.79	99
792	"	10	"	115	C ₁₇ H ₂₅ C ₁ N ₂ O ₆ S = 420.93	86
800		5	"	112	C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ S ₂ = 277.37	80
823	"	10	"	91	C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ S ₂ = 347.51	90

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP (C)	式/MW	反応収率 (%)
786		3	H	140	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ S = 244.28	85
804	"	5	"	124	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S = 272.33	82
824	"	10	"	110	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S = 342.47	91

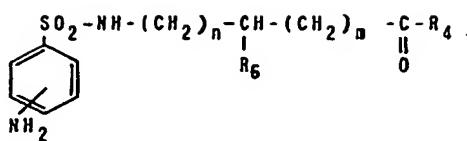
表 N'

次式の化合物の製法

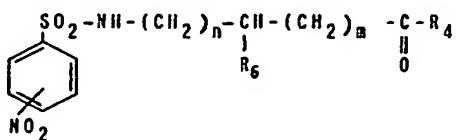


n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP (C)	式/MW	反応収率 (%)
1129		5	H	96	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ NO ₄ S = 339.35	80
800		5	"	112	C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ S ₂ = 277.37	80
823	"	10	"	91	C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ S ₂ = 347.51	90
786		3	H	140	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ S = 244.28	85
804	"	5	"	124	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ S = 272.33	82
824	"	10	"	110	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S = 342.47	91

次式



[式中 R_4 はヒドロキシ基または基 O R_7 を表わしており、 R_7 は1乃至6個の炭素原子を有するアルキル基である]を有する本発明の薬剤の製法は、出発物質として次式



の薬剤を用い、これに接触水素化を行うことから成る。

実際的な観点から酢酸エチル溶液中に上記式のエステルまたは酸を入れ、これをパラジウム担持木炭（触媒）の存在下水素雰囲気下で磁気により搅拌する。触媒の量は出発薬剤が酸である場合 5

g（1.4 g）の溶液を5%のパラジウム担持木炭（120mg）の存在下水素雰囲気下で磁気により搅拌する。4時間後水素吸収が終了したら、触媒を戻し、戻波を減圧下で濃縮する。純粋なε-（4-アミノ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド）カプロン酸を98%の收率で得る。

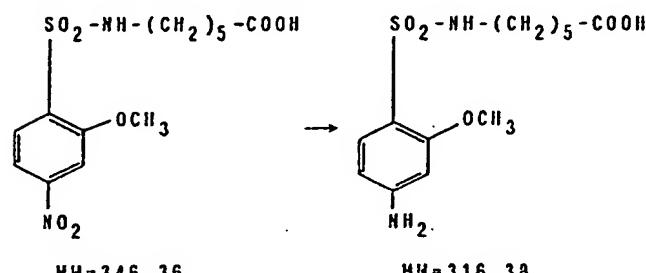
下記の表Vに集めた薬剤は、この調製方法により製造したものである。

%であり、エステルのとき10%である。4時間後水素吸収を終了し、触媒を戻し、戻波を減圧下で濃縮する。

次の実施例は本発明による薬剤調製方法を示しており、しかしてこれは一般的に前記手順によるものである。

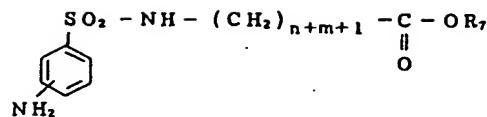
実施例 VI

ε-（4-アミノ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド）カプロン酸の製造



酢酸エチル（150ml）溶液中のε-（4-ニトロ-2-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド）カプロン

表 V 次式の化合物の製造



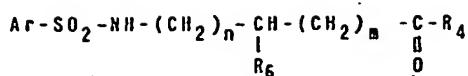
n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(℃)	式/MW	反応吸率 (%)
484		3	C ₂ H ₅	137	C ₁₃ H ₂₀ C ₁ N ₂ O ₅ S = 387.28	84
748	"	3	H	127	C ₁₁ H ₁₅ C ₁ N ₂ O ₅ S = 322.78	77
788	" , TsOH	4	C ₂ H ₅	164	C ₂₁ H ₂₉ C ₁ N ₂ O ₈ S ₂ = 537.07	92
469	" , HCl	5	"	133	C ₁₅ H ₂₄ C ₁ N ₂ O ₅ S = 415.34	83
763	"	5	H	92	C ₁₃ H ₁₉ C ₁ N ₂ O ₅ S = 350.83	94
730	" , TsOH	7	C ₂ H ₅	124	C ₂₄ H ₃₅ C ₁ N ₂ O ₈ S ₂ = 579.11	61
503	"	10	"	132	C ₂₇ H ₄₁ C ₁ N ₂ O ₈ S ₂ = 621.21	66
805	"	10	H	100	C ₁₈ H ₂₉ C ₁ N ₂ O ₅ S = 420.97	90

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP(℃)	式/MW	反応吸率 (%)
656		3	C ₂ H ₅	187	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₈ S ₂ = 487.78	98
612	"	5	"	188	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₈ S ₂ = 516.63	57
694	"	5	H	116	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₅ S = 316.38	100
627	"	10	C ₂ H ₅	80	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₅ S = 414.57	100
668	"	10	H	105	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₅ S = 386.51	94
624		3	C ₂ H ₅	158	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₇ S ₂ = 458.55	99
609	" , TsOH	5	"	86	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₄ S = 314.40	96
665	"	5	H	131	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S = 286.35	97
626	"	10	C ₂ H ₅	85	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₄ S = 384.54	100

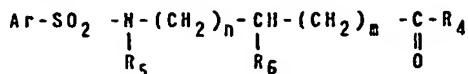
n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP (°C)	式/MW	反応収率 (%)
667		10	H	118	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₄ S = 356.49	8.8
680		3	"	99	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S = 258.30	100
693	" , TsOH	3	C ₂ H ₅	144	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₇ S ₂ = 458.55	97
681	"	5	H	86	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S = 286.35	100
682	" , TsOH	5	C ₂ H ₅	109	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₇ S ₂ = 486.61	93
683	"	10	"	56	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O ₄ S = 384.54	96
695	"	10	H	105	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₄ S = 356.49	99

n°	Ar	n + m + 1	R ₇	MP (°C)	式/MW	反応収率 (%)
747		3	C ₂ H ₅	174	C ₁₉ H ₂₅ C ₁ N ₂ O ₇ S ₂ = 493.01	57
785	"	3	H	71	C ₁₀ H ₁₃ C ₁ N ₂ O ₄ S = 292.75	89
760	" , TsOH	5	C ₂ H ₅	147	C ₂₁ H ₂₉ C ₁ N ₂ O ₇ S ₂ = 521.07	79
761	"	5	H	83	C ₁₂ H ₁₇ C ₁ N ₂ O ₄ S = 320.81	80
773	" , TsOH	10	C ₂ H ₅	138	C ₂₆ H ₃₉ C ₁ N ₂ O ₇ S ₂ = 591.20	80

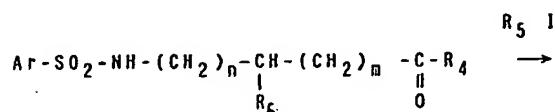
次式



の化合物から次式



の薬剤及び新規化合物を調製する方法について説明する。上式中において、基 R₄ は OH 又は 1 乃至 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基を表わしている。但し、新規化合物の場合、Ar がベンゼン核を表わすとき、このベンゼン核は少なくとも一個の CF₃ 基により置換されているものである。この製法は、ヨウ化アルキル R₅I の如きアルキルハロゲン化物を、次式



テルを用いて水性相を抽出する。

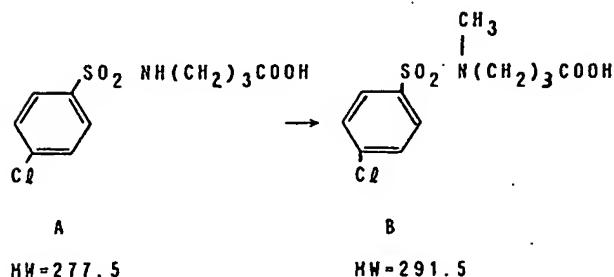
次に水性相を無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸）、好ましくは塩酸の添加により pH < 3 にした。

沈澱物を取り出し、適当な有機又は水性溶媒で再結晶させた。

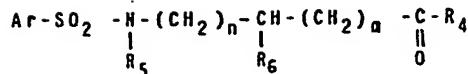
次の実施例は薬剤調製方法を示しており、しかしこれは、一般的に前記手順によるものである。

実施例 IX

化合物 n° 1045 の製造



N 水酸化ナトリウム溶液 55 ml 中の 6.2 g (2.23 × 10⁻² モル) の生成物 A に、8 g のヨウ化メチル



に従って反応させることから成る。

実際的な観点から手順は次の通りである。

スルホニルアミノ酸 (10M) を過剰の強い水性塩基（苛性ソーダ、苛性カリ）の添加により溶解させる。使用されるアルキル化剤は、アルキル又はアラルキルハロゲン化物（ハロケン化物は塩化物、臭化物又はヨウ化物である）又はアルキル硫酸塩（ジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩）でよい。

このアルキル化剤を低温中で一滴ずつ添加し、もし必要なら反応の pH を 10 以上又は 10 に等しい値に維持する。

60°C から 100°C の間の温度で 3 乃至 24 時間（この時間は前記アルキル化剤に左右される）反応媒質を加熱し、冷却後非混和性溶媒（エーテル、TMF、ベンゼン、酢酸エチル）、好ましくはエー

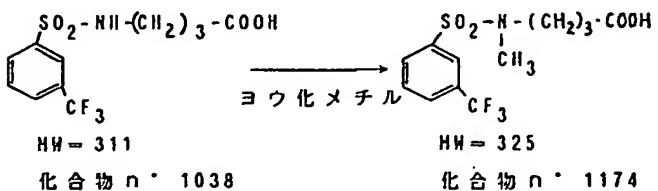
テルを攪拌しながら一滴ずつ添加した。

反応混合物を、5 時間 80°C に加熱した。冷却後水性相をエーテルで抽出した。有機相を除去し、次に水性相を 2 N 塩酸で pH 3 にした。得られた沈澱物を取り出し、水で洗い、次に乾燥させた。ベンゼン 1 : シクロヘキサン 1 の混合物から再結晶させた後、5.85 g の結晶（融点 121°C）を得た（収率 90%）。

このアルキル化法を他のスルホンアミド酸に適用し、特に化合物 n° 1044 : 4-(N-メチル-3-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド) 酸の製造を可能にした。

実施例 X

4-(3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ)-酸 (化合物 n° 1038) のメチル化



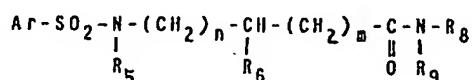
4 g のヨウ化メチルを 30 mL の水酸化ナトリウム N 中の 3.1 g の 4-(3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ)-酸 (1 × 10⁻² モル) に搅拌しながら一滴ずつ加えた。

反応混合物を 4 時間 80°C にした。冷却後水性相をエーテルで抽出する。有機相を除去する。次に水性相を 2 N 塩酸で pH 3 にする。

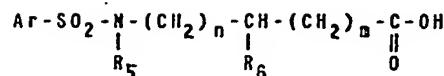
沈殿物を遠心分離機にかけ、水で洗い、乾燥させる。

得られた化合物 (化合物 N° 1174) の融点は 115 °C であり、収率は 80% である。

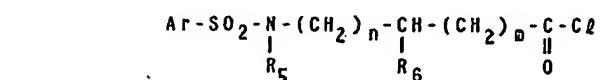
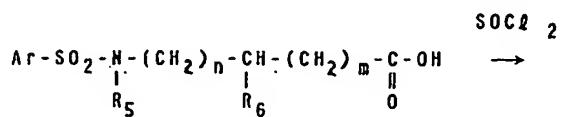
次式



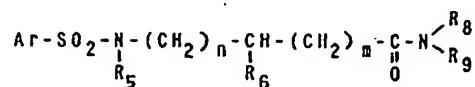
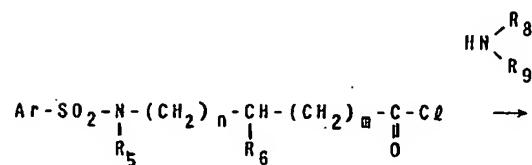
の薬剤及び新規化合物を、次式



の化合物から製造する方法について述べる (上式中 R₅, R₆, R₈, および R₉ は前述の意味を有する)。この方法は、次式



に従って酸と塩化チオニルを反応させることと、次に、次の反応式



に従って適当なアミンを酸塩化物と反応させることから成る。

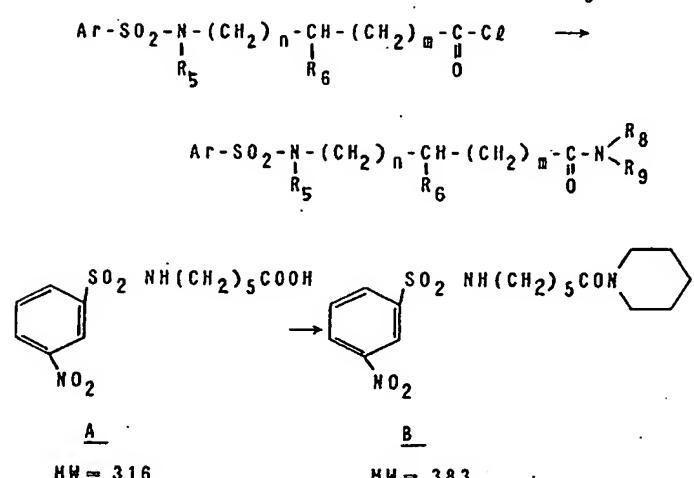
実際的な観点から操作は次の通りである。

酸を無水ベンゼンに溶解させ、過剰量の塩化チオニルを添加する。還流後反応混合物を蒸発乾燥させ、残渣を再び適当なアミンで取り出した。40 °C と 60°C の間で加熱した後反応混合物を再び酢酸エチルで取り出した。有機相を 2 N 塩酸で、次に水で、その次に炭酸ナトリウム溶液で洗浄後、蒸発させると、アミドに対応する結晶残渣を得る。

次の実施例は本発明による調製方法を示しており、一般的に前記手順によるものである。

実施例 XI

化合物 N° 1031 の製造



20 mL の無水ベンゼン中の 3.16 g (0.01モル) の酸 A に 0.85 mL (1.43 g 即ち 0.012モル) の蒸溜した塩化チオニルを添加する。反応媒質を、5 時間 60°C にした。真空中で蒸発させ乾燥させた後残渣を 10 mL のベンゼンに取り出し、次に 10 mL の蒸溜したばかりのビペリジンを一滴ずつ添加した。次に反応媒質を、2 時間 70°C にし、次に真空中で蒸発乾固させた。残渣を 150 mL の酢酸エチルに溶解させた。得られた有機相を水で、次に N 塩酸で、次に水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。蒸発により得られた結晶をベンゼンから再結晶した (3 g; 収率: 78%)。

薬剤としての新規化合物を実施例XIの組合と同様な製法に従って製造し、次の表VIにまとめた。

この場合本発明による薬剤はすべて新しい化合物である。

表 VI

n°	Ar	n + m + 1	R ₄	MP (°C)	式 / MW	反応收率 (%)
1029		5	N_H H	103	C₁₂H₁₇N₃O₅S = 315.36	48
1030	"	5	N_{C₂H₅} C₂H₅	54	C₁₆H₂₅N₃O₅S = 371.47	54
1031	"	5	N_{C₄H₉}	80	C₁₇H₂₅N₃O₅S = 383.48	78
1032	"	5	N_{C₄H₉O}	80	C₁₆H₂₃N₃O₆S = 385.45	52
1130		5	N_{C₄H₉O}	102	C₁₈H₂₅F₂N₃O₃S = 406.48	73

n°	Ar	n + m + 1	R ₄	MP(°C)	式/MW	反応收率(%)
1168		5		120	C ₁₇ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄ S = 408.45	70
1170	"	5		66	C ₁₇ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₃ S = 394.45	72
1171	"	5		104	C ₁₃ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₃ S = 338.36	66
1176	"	3		91	C ₁₅ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S = 380.39	70
1177	"	3		95	C ₁₆ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ S = 378.48	72
1178	"	3		108	C ₁₁ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ S = 319.30	60

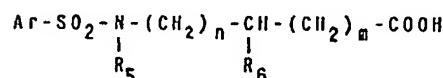
本発明に係る前記化合物は生理的に許容され得るその塩と同様に、一群の有用な薬理及び治療特性を有する薬剤の製造のために、活性物質として使用できる。

本発明による化合物の生理的に許容され得る塩の中で特に好ましいものとして、次のものがあげられる。

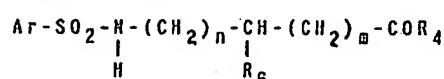
酸から作られた塩に関しては、アルカリ又はアルカリ土類塩又はメグルメイト (meglumate)、アセグルメイト (aceglumate) のような有機塩基の塩があげられ、陰イオンに関しては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシレート (トルエンスルホン酸塩)、酒石酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、琥珀酸塩、ビルビン酸塩、フェノキシ酢酸塩、及びクロフィブレートがあげられる。

本発明による薬剤の塩は

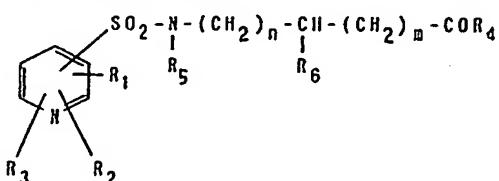
(1) 次式



の化合物中のカルボキシリル基-COOHの塩化 (salification) により作られた塩か
(2) 或いは次式



の化合物中のNH基と塩基の塩形成により作られた塩か (3) 或いは次式

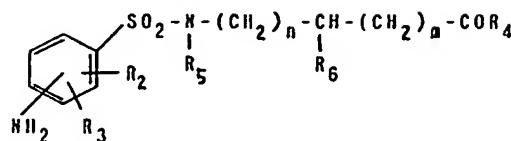


の化合物中の基



の塩化により作られた塩か

(4) 或いは次式



の化合物中の芳香核の置換アミノ基の塩化により該化合物から作られた塩である。

最初の場合、塩化されていない化合物と等モル量の塩基とをそれ自身公知の方法で反応させることにより該化合物を塩に変える。

第二の場合、塩化されていない化合物と等モル量の塩基とをそれ自身公知の方法で反応させることにより塩に変える。

第三及び第四の場合塩化されていない化合物と等モル量の酸とをそれ自身公知の方法で反応させることにより塩に変える。

本発明による薬剤は脂肪血症疾患の分野で顕著な効果を奏するものである。

はより低い程度で)特に明確な高脂肪血症になつた。

この高脂肪血症において、本発明の活性物質の投与により得られた効果を観察した。

テストは次のようにおこなつた。

ラットを18時間絶食させ、次に 200mg/kg の割合で 10% 水溶液としてトリトンを静脈内投与し、同時に 250mg/kg の本発明の化合物を経口投与し、6 時間及び／又は 24 時間後、従来の方法で血液検査(blood assay)をおこなつた。

これらのテストの結果を表 VI に示す。

この結果は、高脂肪血症を惹起するトリトンのみを投与した対照(コントロール)群の脂質の量を基準として、本発明の化合物の投与による該脂質の量の減少率(%)で表わし、この減少率は、

— 総コレステロール

— 総脂質

脂質調節活性

1. トリトンテスト

最初の一連の実験では、次の手順によるトリトン(TRITON)の投与によりひきおこした高脂肪血症に対する本発明化合物の効果をテストした。

このテストは、1群当たり5匹の体重が 150g 乃至 175g のウィスター系(HISTAR)雄のラットを用いておこなつた。

テスト化合物は、250mg/kg に対応する量で、体重 100g 当たり 1 枚の割合で 3% のトラガカルトゴム水溶液の形態で経口投与した。

これらのテストをおこなうため、トリトン(TRITON H.R.)という名称で ROHM and HAAS 社から市販されている物質により動物に高脂肪血症を惹起した。

絶食させたラットにトリトンを静脈内注射したことろ、トリグリセリドに與し(全脂質に関して

— トリグリセリド

に関して算出して表 VI に示した。

テストした化合物の中で、脂質調節に関して特に顕著な生理学的効果を奏する生成物は、次の群に属するものである。

B₁, E₁, E₂, G₁, G₂, H₁, H₂, K, L, M, N, S₁, S₂, T, Y, Z

表Ⅶ 脂質調整活性

	減少率(% : トリトン対照群基準)		
	全コレステロール	全脂質	トリグリセリド
362	-10	-39	-88
380	-19	-31	-86
387	(+)	-39	-90
469	-3	-30	-28
472		-9	
484		-41	
486		-66	-21
501	-24	-17	-18
502	-16	-45	-32
503		-26	-18
504	-45		
505		-48	-17
508	-8	-17	
562		-6	
563	-8	-27	
564		-37	-15
608	-19	-15	
609	-40		-2
610	-20	-2	
611	-29	-15	
612	-1	-48	-13
624	-18		-5
625			
626	-18		
656	-14	-3	-29
660	-42	-36	-90

* 数値のないところは効果が零であるか、或いは対照群がトリトン投与に対して正常に反応しなかつた(脂質が増加しなかつた)ことを意味する。

	減少率(% : トリトン対照群基準)		
	全コレステロール	全脂質	トリグリセリド
661	-37		-86
665	-15	-30	-20
666		-20	
667	-7	-45	
668	-27	-20	-29
675	-19	-45	-27
676	-10	-43	-24
679	-30	-61	-34
680		-46	-16
681	-32	-51	-33
682		-22	-34
683		-19	-52
693	-31	-18	-45
694	-32	-31	-65
695	-24	-20	-27
696	-56	-46	-59
697	-46	-35	-50
728		-32	-53
729			-17
730			-10
786	-36	-24	-17
800	-13	-33	-5
823	-41	-25	

表Ⅷ 好ましい薬剤

化合物番号	脂質調査効果の度合	化合物番号	脂質調査効果の度合
362	+	679	+++
380	+	680	+
387	+	681	+++
503		682	+
563	+	683	+
612		693	+
660	+++	694	++
661	+	696	++++
667	+	697	++
668	++++	728	++
675	+++	786	+
676			

2. アテローム性動脈硬化症誘発性食餌

第二の一連の実験では本発明のある化合物の活性を、長期間アテローム性動脈硬化症誘発性食餌が与えられた動物でテストした。

テストは体重が約 160g 乃至 180g のウイスター系ラットでおこなった。

番号 UAR A03 と表示され、Villemoisson-sur-Orge, France の National Nutrition plant から送られてくるコレステロール (0.5%) とコール酸 (0.5%) に富む食餌を動物に与えた。

15日間アテローム性動脈硬化症誘発性食餌を与えた後、さらに動物にアテローム性動脈硬化症誘発性食餌を与え続けながら、動物にオリーブ油溶液で Sterogyl 25II の名前で市販されている 250,000iu/kg のビタミン D₂ を 4 日間経口投与した。

前記の陰性誘発剤の投与終了後に、4週間にわ

たって本発明の化合物を投与した。

テストの最後に、全ての動物に対し、総コレステロール、高密度リポ蛋白質(HDL)コレステロール、低密度リポ蛋白質(LDL)コレステロール、及びトリグリセリドに関する生化学的検査をおこなった。

解剖及び組織学的研究

テストの最後に、全ての生存する動物を殺し、様々な器官特に大動脈を組織学的研究のため摘出した。2つの基準、即ちアテローム性動脈硬化症部位の数と病変の重症度とを検査した。

このテストでは、評価の計算を次の方法でおこなった。

— 病変の重症度に関しては、病変がない場合の0から、最もひどい病変に対する5+までの数値で評価し、またこの評価は変化の各型と関係がある(周間スペースの増加、弾性板の断絶、弾性板

b) 基準クロフィブレートのスコアを1とした場合における各試料のスコア

表XIは病変の重症度、及びアテローム性動脈硬化症部位の数に関する組織学的方法による微視的観察結果を示す。

表X 生化学的検査

バッチ	コレステロール _T % スコア		コレステロール _{HDL} % スコア		コレステロール _{LDL} % スコア		トリグリセリト % スコア	
	TEM-食事	クロフィブレート	TEM-食事	クロフィブレート	TEM-食事	クロフィブレート	TEM-食事	クロフィブレート
679	-48.75	1.00	+104.17	1.00	-55.37	1.00	-24.14	1.00
786	-53.13	1.09	+58.33	0.56	-60.14	1.09	0	0
1038	-54.22	1.11	-20.83	—	-57.07	1.03	-17.24	0.71
	-51.88	1.06	+83.33	0.80	-58.26	1.05	-20.69	0.86

の厚化、カルシウム沈着、ムコ多糖体沈着)；次に動物バッチごとに全ての結果を加算した。

— アテローム性動脈硬化症部位の数に関しては、この部位を数え、動物のバッチごとに得られた全ての数を加算することにより、合計値を出した。

次に対照食餌を基準として、本発明の化合物投与時の減少率(%)とスコアとを計算し、即ち、クロフィブレートの活性強度1に対するテスト化合物の活性強度の相対値を計算した。

表IXは、生化学的検査の詳細な結果を次の数値で示す。

a) 対照食餌を基準とした減少率(%)

b) 基準化合物であるクロフィブレートの場合の値を1とした場合の各試料のスコア

表Xは、肉眼による検査の結果を次の数値で示す。

a) 障害を負った動物の減少率(%)

表X 内眼検査

バッチ	影響を受けた動物		
	%	減少率(%)	スコア
		TEM-食餌	クロフィブレート
TEM-TEH	0	—	—
TEH-食餌	100	—	—
クロフィブレート	81.82	18.18	1.00
679	92.86	7.14	0.39
786	93.33	6.67	0.37
1038	66.67	33.33	1.83

表Ⅱ 頸部鏡的観察

バッチ	%	組織学的検査		アテローミ性動脈硬化部位の数	
		減少率(%)	スコア	%	減少率(%)
		TEM-食事	クロフィフレート	TEM-食事	クロフィフレート
TEM-TEM	—	—	—	—	—
TEM-食事	132	—	—	160	—
クロフィフレート	49	62.83	1.00	72	54.93
679	79	39.97	0.64	82	48.57
786(*)					
1038	44	66.31	1.06	35	78.18
					1.42

(*): 組織学的観点からは検査せず

毒性

急性毒性は、「致死量50」(LD_{50})により、即ち、動物の50%を死に至らせる量により、表わす。

	ラット	鼠
<u>LD₅₀</u>	13	15.5
<u>LD₀</u>	5	5
<u>LD₁₀₀</u>	20	> 20
	マウス	
<u>LD₅₀</u>	6	6.6
<u>LD₀</u>	4	5
<u>LD₁₀₀</u>	9	9

その結果、化合物n°1038は毒性を示さないことが判った。

本発明の薬剤は、脂質代謝のある種の疾患の治療活性成分として有利に使用できる。

本発明の薬剤には実質的に毒性がない。

活性量(奏効量)／毒性量の比率は、同じ治療特性を有する公知の物質の該比と較べると、本発

このテストをマウスでおこない、本発明の化合物を腹腔内に投与した。

実施したテストは本活性物質の LD_{50} は非常に高いということを示した。テスト結果は次の物質に対し次のようにであった。

362:「致死量50」(mg/kg) = 1,760

387: " " " = 3,070

502: " " " = 3,070

665: " " " > 6,400

675: " " " = 930

676: " " " > 6,400

729: " " " > 6,400

化合物n°1038の毒性の研究をラット及びマウスでおこない、この化合物を経口投与した。

LD_{50} , LD_0 及び LD_{100} に関する結果(g/kgで表わす)を次の表にまとめた。

明の薬剤の方がはるかにすぐれている。

たとえば、化合物n°1038を約1ヶ月間、150,500及び1000mg/kgの割合で投与することからなる亜急性毒性テストの結果は、この化合物の治療指數が非常に満足すべきものであることを示している。

式(I)の化合物により構成された活性物質以外に、本発明の薬剤は上記の活性物質と共に使用(適合)し得る他の活性物質を含み得る。例えば本発明の薬剤の一例である前記化合物は、1,1-ジメチルビグアニド又は1-ブチルビグアニドのようなビグアニド型の脂質調整剤と、或いはニコチン酸から誘導される脂質調整剤と一緒に使用し得る。

本発明のこれらの薬剤では、活性物質は、使用、保存、等を容易にし改良するために必要な程度にまで従来の賦形剤及びアジュバンドと併用できる。

特に、この活性物質は、投与形態に応じて投与

を一層容易にするために固体又は液体賦形剤と混和して使用できる。

薬剤の活性と、四々の場合においてそのとき用いられた治療法とを考慮に入れると、本発明の薬剤は、好ましくは活性物質が塩の形である場合、非経口的に投与され得る。このためには、本発明の薬剤は、注射用無菌溶液の形態あるいは殺菌可能な溶液の形態で提供され、後者の溶液は必要に応じてすぐに注射液に調製できるものである。これらの溶液は前記化合物のいずれかを含む生理的水溶液、特に生理食塩水又はグルコース含有等張液の形に調製できる。ただしこれらの具体例は、注射可能な等張液を調製するため使用され得る生理学的に許容しうる生成物の定義に対し何ら限定的意味を有するものではない。

本発明の薬剤は、他の投与方法により、特に坐剤として又は経口投与することもできる。経口投

与する場合には、この処方は種々の剤形で使用できる。例えば錠剤、錠衣剤、カプセル、ゼラチン状カプセル、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ、又は局所投与では例えばクリーム、ボマード、ローション、ゼリー等の形で使用できる。

非経口投与用薬剤の場合には、患者の体重1kgにつき投与されるべき前記化合物（すなわち前記活性成分）の量は約0.5mgから25mgである。

経口投与の場合の投与量（体重1kg当たり）は約10mgから500mg、好ましくは50mgから250mgである。

局所投与の場合には、前記生成物を1乃至20%含む製剤が使用され得る。

出願人 テ・エル・オ・ペ・イセ (ソシテ
シビル)
代理人 フランス 川口義雄
代理人弁理士 中村至

第1頁の続き

⑥Int.Cl. ⁴	識別記号	府内整理番号
C 07 D 333/34		7822-4C
// A 61 K 31/18	A D N	
31/195	A B X	
31/215		
31/38		
31/44		
31/445		
31/535		

優先権主張	②1981年6月16日③フランス(FR)④81 11859
②発明者	ドミニク・オリエロ フランス国、34000・モンペリエ、アヴニユ・ドウ・ラ・ジュステイス、レジダンス・デ・ファキュルテ(番地なし)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.